



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 44 25 950 A 1

51 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A 61 K 31/44  
A 61 K 31/445  
A 61 K 31/415

21 Aktenzeichen: P 44 25 950.6  
22 Anmeldetag: 21. 7. 94  
43 Offenlegungstag: 25. 1. 96

DE 44 25 950 A 1

71 Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

72 Erfinder:  
Hübsch, Walter, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Dressel,  
Jürgen, Dr., 42477 Radevormwald, DE; Fey, Peter,  
Dr., 42111 Wuppertal, DE; Hanko, Rudolf, Dr., 40237  
Düsseldorf, DE; Krämer, Thomas, Dr., 42111  
Wuppertal, DE; Müller, Ulrich, Dr., 42111 Wuppertal,  
DE; Müller-Gliemann, Matthias, Dr., 42697 Solingen,  
DE; Beuck, Martin, Dr., 40699 Erkrath, DE; Kazda,  
Stanislav, Prof., 42115 Wuppertal, DE; Knorr,  
Andreas, Dr., 40699 Erkrath, DE; Stasch,  
Johannes-Peter, Dr., 42651 Solingen, DE; Wohlfeil,  
Stefan, Dr., 40724 Hilden, DE; Yalkinoglu, Özkan, Dr.,  
42115 Wuppertal, DE; Denzer, Dirk, Dr., 42115  
Wuppertal, DE; Zaiss, Siegfried, Dr., 42113  
Wuppertal, DE; Hirth-Dietrich, Claudia, Dr., 42115  
Wuppertal, DE

54 Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen

57 Die Erfindung betrifft die Verwendung von bekannten Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen sowie Benzimidazolen zur Behandlung von Glaukom, diabetischer Retinopathie sowie zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

DE 44 25 950 A 1

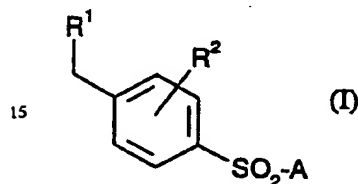
## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen als Arzneimittel.

Es ist bekannt, daß Sulfonylbenzyl-substituierte Imidazole und Imidazopyridine eine blutdrucksenkende und antiatherosklerose Wirkung besitzen [vgl. DOS 42 06 041.9, DOS 42 06 042.7, DOS 42 06 043.5]. Außerdem sind aus der PCT WO 92 034 23 A1 Benzimidazole als PAF-Antagonisten bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß Sulfonylbenzyl-substituierte Imidazole, Imidazopyridine und Benzimidazole der allgemeinen Formel (I),

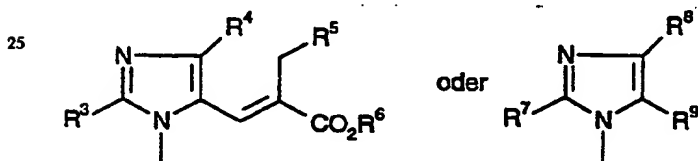
10



15

in welcher  
R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel

20



25

steht, worin  
R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

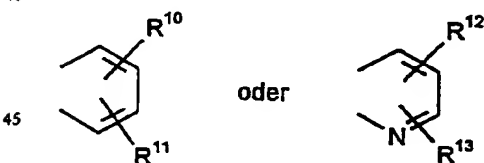
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

R<sup>5</sup> Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

30



35

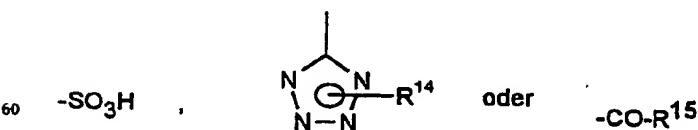
bilden, worin

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Halogen steht,

A für einen über das Stickstoffatom gebundenen 3 bis 8gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit bis zu 2 weiteren Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

40



45

substituiert ist, worin

R<sup>14</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl bedeutet, und

R<sup>15</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist, oder Hydroxy, Phenoxy oder eine Gruppe der Formel —NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet, worin

50

55

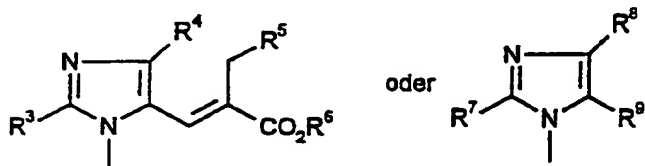
60

65

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, und deren Salze und Semisalze, überraschenderweise geeignet sind zur Behandlung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

Ein über das Stickstoffatom gebundener, 3- bis 8gliedriger gesättigter Heterocyclus, der außerdem als Heteroatome bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann, steht bevorzugt für Azetidiny, Piperidyl, Morpholinyl, Piperazinyl oder Pyrrolidinyl. Besonders bevorzugt sind Piperidyl und Pyrrolidinyl.

Bevorzugt geeignet sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher  $R^1$  für einen Rest der Formel



steht, worin

$R^3$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten,

$R^4$  Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

$R^5$  Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert ist,

$R^6$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden, worin

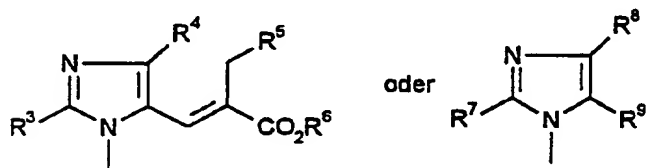
$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

A für über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls durch einen Rest der Formel  $-\text{CO}-R^{15}$  substituiert sind, worin

$R^{15}$  Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist, und deren Salze und Semisalze.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher  $R^1$  für einen Rest der Formel



steht, worin

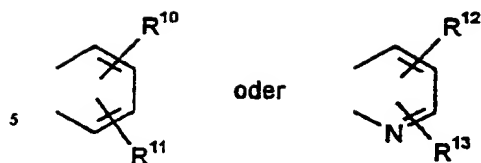
$R^3$  und  $R^7$  gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten,

$R^4$  Wasserstoff oder Chlor bedeutet,

$R^5$  Cyclopentyl, Cyclohexyl, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

$R^6$  Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

$R^8$  und  $R^9$  gemeinsam einen Rest der Formel



bilden, worin

- 10  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  und  $R^{13}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Methyl oder Ethyl bedeuten,  $R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht, A für ein über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl oder Pyrrolidinyll steht, die gegebenenfalls durch einen Rest der Formel  $-\text{CO}-R^{15}$  substituiert sind, worin  $R^{15}$  Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist, und deren Salze und Semisalze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum.

- 20 Überraschenderweise können die Verbindungen zur Bekämpfung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit eingesetzt werden.

Darüberhinaus sind sie geeignet zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie beispielsweise Depression, Migräne, Schizophrenie oder Angstzuständen, von Hirnleistungsstörungen, Schlaganfall, diabetischer Nephropathie, Herzrhythmusstörungen, Prophylaxe von koronaren Herzerkrankungen oder Restenoseprophylaxe nach Angioplastien und gefäßchirurgischen Maßnahmen.

- 25 Die Erfindung betrifft außerdem neue Sulfonylbenzyl-substituierte Imidazopyridine, die im folgenden aufgeführt werden:

N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-Natrium-salz,

- 30 N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-semi-Calciumsalze,

N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-(2-methoxy)-ethylester,

N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin-(pyridin-4-yl)-methylester,

- 35 N-[4-[2-Cyclopropyl-5,7-dimethyl-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]-methyl-3-chlorbenzolsulfonyl]-S-prolin.

Die erfindungsgemäßen Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazole, Imidazopyridine und Benzimidazole können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

- 40 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazole, Imidazopyridine und Benzimidazole können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

- 45 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen, sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

- 50 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, entweder als Enantiomere oder als Diastereomere existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und die neuen Verbindungen können nach publizierten Methoden [vgl. hierzu DOS 42 06041.9, DOS 42 06 042.7, DOS 42 06043.5] hergestellt werden.

Überraschenderweise können die Verbindungen zur Bekämpfung von Glaukom, diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit eingesetzt werden.

- 60 Darüberhinaus sind sie geeignet zur Bekämpfung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie beispielsweise Depression, Migräne, Schizophrenie oder Angstzuständen, von Hirnleistungsstörungen, Schlaganfall, diabetischer Nephropathie, Herzrhythmusstörungen, Prophylaxe von koronaren Herzerkrankungen oder Restenoseprophylaxe nach Angioplastien und gefäßchirurgischen Maßnahmen.

- Die Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln,

wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

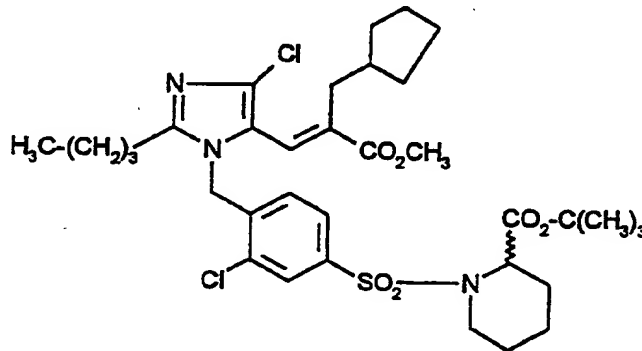
Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,05 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

#### Herstellungsbeispiele

##### Beispiel 1

rac-4-[(2-Butyl-4-chlor-5-(3-cyclopentyl-2-methoxycarbonylpropenyl)imidazolyl)methyl]-3-chlorbenzolsulfonyl-N-(2-tert.butoxycarbonyl)piperidinid

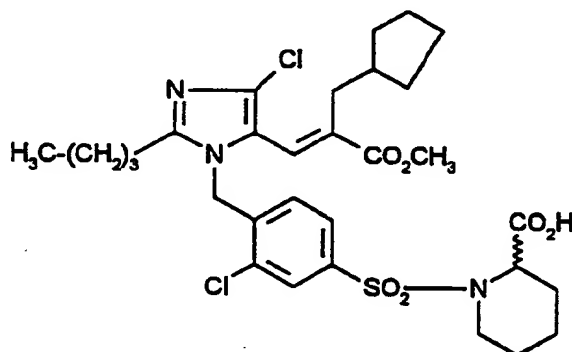


375 mg (2,4 mmol) 3-Cyclopentylpropancarbonsäuremethylester werden zu einer Lösung von 2,56 mmol Lithiumdiisopropylamid [bereitet in situ aus 357 µl (2,56 mmol) N,N-Diisopropylamin in 6,6 ml THF und 1,5 ml (2,88 mmol) einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan] in 8,1 ml Lösemittel bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben und für 30 min nachgerührt. Anschließend werden 900 mg (1,6 mmol) rac-4-[(2-Butyl-4-chlor-5-formylimidazolyl)methyl]-3-chlorbenzolsulfonyl-N-(2-tert.butoxy-carbonyl)-piperidinid gelöst in 6,6 ml THF bei dieser Temperatur zugegeben und danach wird 1 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  nachgerührt. Zu der entstehenden Reaktionsmischung gibt man bei  $0^{\circ}\text{C}$  eine Lösung aus 163 µl (1,75 mmol) Acetanhydrid und 444 µl (3,19 mmol) Triethylamin in 0,5 ml Dichlormethan und läßt 2,5 h bei  $20^{\circ}\text{C}$  nachrühren. Anschließend wird der Reaktionsansatz mit 20 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ( $1 \times 30$  ml) und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung ( $2 \times 30$  ml) ausgeschüttelt, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und vom Lösemittel befreit. Man erhält 1,35 g eines Rohproduktes, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. Man nimmt das Rohprodukt in 17 ml Toluol auf, versetzt mit 666 mg (4,4 mol) DBU und rührt 8 h bei  $95^{\circ}\text{C}$ . Nach dem Abkühlen wird mit 400 ml Toluol verdünnt und mit 1N  $\text{HCl}$  ( $2 \times 100$  ml) und anschließend mit gesättigter  $\text{NaCl}$  ( $1 \times 100$  ml) ausgeschüttelt, die organische Phase über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und vom Lösemittel befreit. Das Rohprodukt (1,21 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel (50 µ, Dichlormethan/Essigester 20 : 1 – 15 : 1) gereinigt. Man erhält 341 mg (29,5% der Theorie).

$R_f = 0,80$  (Methylenchlorid/Essigester 10 : 1).

## Beispiel 2

rac-4-[[2-Butyl-4-chlor-5-(3-cyclopentyl-2-methoxycarbonylprop-1-enyl)imidazolyl]methyl]-3-chlor-benzolsulfonyl-N-(22-carboxy)-piperidinid

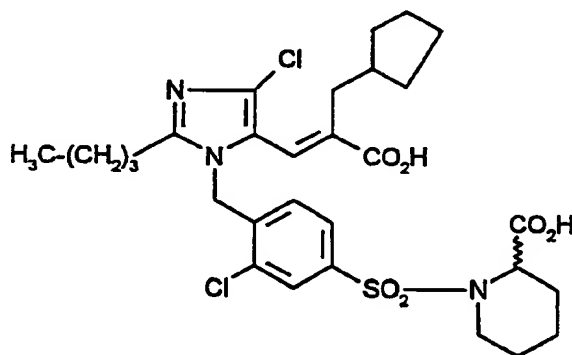


270 mg (0,41 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 werden in 5 ml Dichlormethan gelöst und mit 1 ml Trifluoressigsäure bei 0°C versetzt. Man rührt 5 h bei 20°C nach, zieht alles Flüchtige im Vakuum ab und erhält 322 mg eines Rohproduktes, das in 200 ml Ether aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O gewaschen (4 × 50 ml) und getrocknet wird (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abziehen des Lösemittels erhält man 229 mg (87%; 25,9% über alle Stufen) der Titelverbindung.

R<sub>f</sub> = 0,66 (Toluol/Essigester/Essigsäure 20 : 20 : 1).

## Beispiel 3

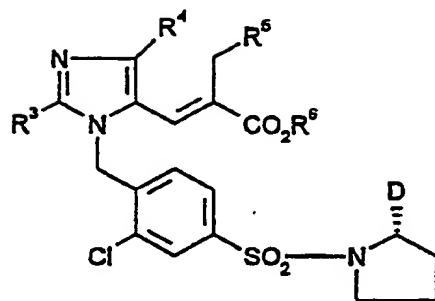
rac-4-[[2-Butyl-4-chlor-5-(3-cyclopentyl-2-carboxyprop-1-enyl)imidazolyl]methyl]-3-chlorbenzolsulfonyl-N-(2-carboxy)piperidinid



160 mg (0,25 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2 werden in einer Mischung aus 1 ml THF, 1 ml H<sub>2</sub>O und 50 µl Methanol gelöst und mit 64 mg (1,5 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Man rührt 10 h bei 20°C nach, zieht alles Flüchtige ab und nimmt den Rückstand in 20 ml H<sub>2</sub>O und 20 ml Essigester auf. Man säuert mit Essigsäure an (pH=3), trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase noch einmal mit 40 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden achtmal mit je 20 ml H<sub>2</sub>O, anschließend einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Man erhält 154 mg (99%, 25% über alle Stufen) der Titelverbindung.

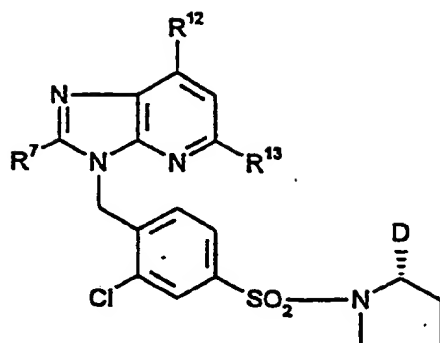
In Analogie zu den Vorschriften der Verbindungen aus den Beispielen 1—3 werden die in den Tabellen 1 und 2 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 1



Bsp.-Nr.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	D / Salz
4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Cl		H	CO <sub>2</sub> H
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Cl	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	Cl		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H		Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>
10	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Na	CO <sub>2</sub> Na <sup>+</sup>

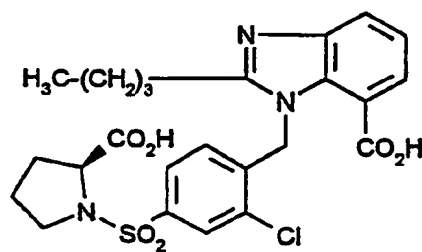
Tabelle 2



Bsp.-Nr.	R <sup>7</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	D / Salz
11		-CH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
12		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
13	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H / CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
14		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
16		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> K <sup>+</sup>
17	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
18	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> K <sup>+</sup>

## Beispiel 19

N-[4-[2-Butyl-4-carboxy-benz[d]imidazol-3-yl]-methyl-3-chlor-benzolsulfonyl]-S-prolin

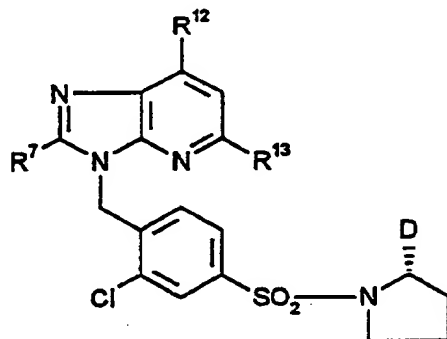




205 mg (0,38 mmol) (S)-2-Butyl-1-[3-chlor--1-(N-2'-carboxy-pyrrolidinyl)-sulfonyl-7-methoxycarbonyl-benz[d]imidazol wurden in eine Mischung aus 2 ml THF, 2 ml H<sub>2</sub>O und 0,5 ml MeOH gelöst. Nach Zugabe von 97 mg (2,3 mmol) LiOH rührte man 4 h bei RT nach. Man zog alles Flüchtige ab, nahm den Rückstand in H<sub>2</sub>O auf und extrahierte dreimal mit Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 176 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung.  
 $R_f = 0,12$  (Toluol/EE/CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 20 : 20 : 1).

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die neuen Verbindungen aus der Tabelle 3 hergestellt:

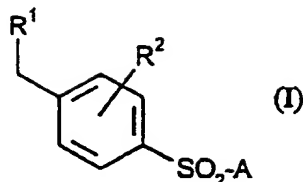
Tabelle 3



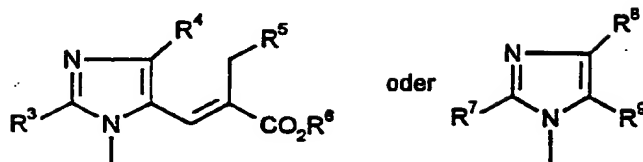
Bsp.-Nr.	R <sup>7</sup>	R <sup>12</sup>	R <sup>13</sup>	D / Salz
20		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup>
21		-CH <sub>3</sub> l <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub> l <sub>2</sub>	-CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> l <sub>2</sub> Ca <sup>2+</sup>
22		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
23		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -
24		-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub>

## Patentansprüche

1. Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher  
R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel



steht, worin

R<sup>3</sup> und R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Halogen bedeutet,

R<sup>5</sup> Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> gemeinsam einen Rest der Formel

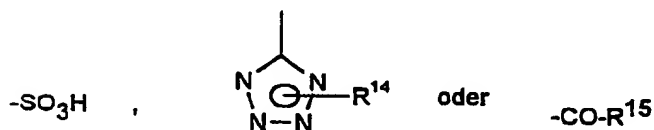


bilden, worin

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> und R<sup>13</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Halogen steht,

A für einen über das Stickstoffatom gebundenen 3 bis 8gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit bis zu 2 weiteren Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert ist, worin

R<sup>14</sup> Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Triphenylmethyl bedeutet, und

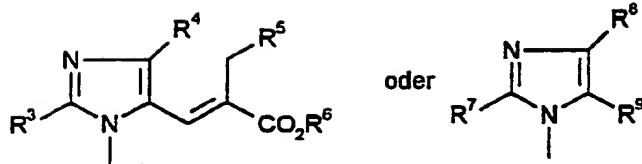
R<sup>15</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist, oder Hydroxy, Phenoxy oder eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> bedeutet, worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten,

und deren Salze und Semisalze, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Galukom.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich um Verbindungen der allgemeinen Formel (I) handelt, in welcher

R<sup>1</sup> für einen Rest der Formel



steht, worin

R³ und R⁷ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten,

R⁴ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Brom bedeutet,

R⁵ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert ist,

R⁶ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Rest der Formel



bilden, worin

R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

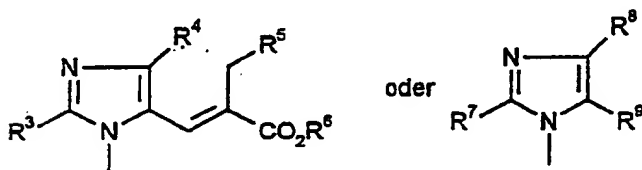
R² für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

A für über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl, Pyrrolidinyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls durch einen Rest der Formel —CO—R¹⁵ substituiert sind, worin

R¹⁵ Hydroxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist, und deren Salze und Semisalze.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich um Verbindungen der Formel (I) handelt, in welcher

R¹ für einen Rest der Formel



steht, worin

R³ und R⁷ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl bedeuten,

R⁴ Wasserstoff oder Chlor bedeutet,

R⁵ Cyclopentyl, Cyclohexyl, Thienyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

R⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R⁸ und R⁹ gemeinsam einen Rest der Formel



bilden, worin

R¹⁰, R¹¹, R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Carboxy, Methyl oder Ethyl bedeuten,

R² für Wasserstoff, Fluor oder Chlor steht,

A für ein über das Stickstoffatom gebundenes Piperidyl oder Pyrrolidinyl steht, die gegebenenfalls durch

einen Rest der Formel  $-\text{CO}-\text{R}^{15}$  substituiert sind, worin  
 $\text{R}^{15}$  Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Pyridyl oder Methoxy substituiert ist,  
und deren Salze und Semisalze.

5 4. Verwendung von Sulfonylbenzyl-substituierten Imidazolen, Imidazopyridinen und Benzimidazolen nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von diabetischer Retinopathie und zur Bewegungssteigerung der intraokularen Netzhautflüssigkeit.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**